

УДК 547.979.733

**Т. В. Павловская, Ю. В. Ишков, С. В. Водзинский, А. В. Мазепа**Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных  
препаратов (ПНИЛ-5)

ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина

e-mail: jvi@eurocom.od.ua

**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ  
5-(4-ЦИАНОФЕНИЛ)-10,15,20-ТРИФЕНИЛПОРФИРИНА**

Взаимодействие диазониевой соли легкодоступного 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина с иодистоводородной кислотой приводило к 5-(4-иодфенил)-10,15,20-трифенилпорфиру. Замену иода на цианогруппу осуществляли обработкой цинкового комплекса последнего цианидом меди (I) в диметилформамиде.

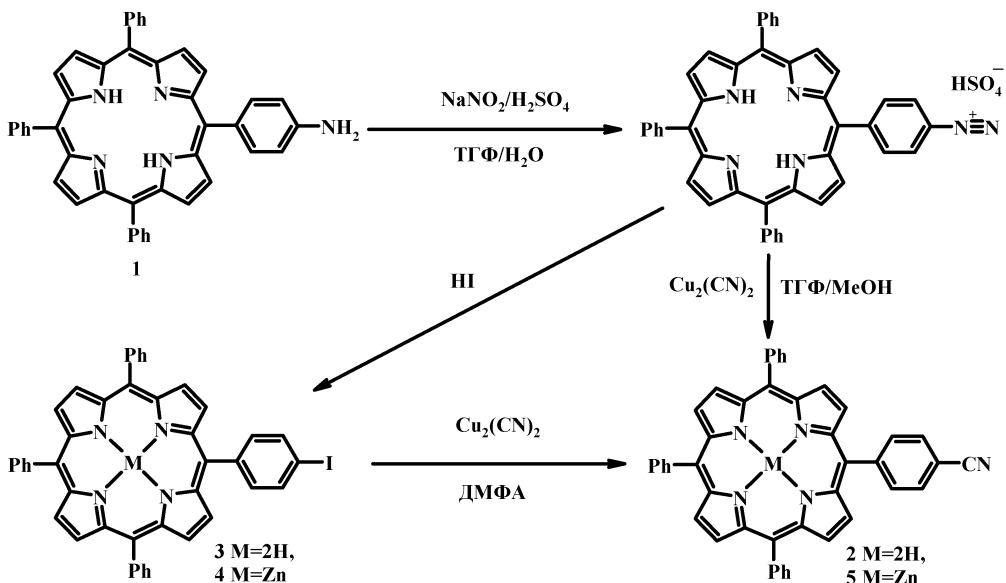
**Ключевые слова:** аминофенилпорфирин, диазотирование, иодфенилпорфирин, цианофенилпорфирин.

В связи с бурным развитием химии синтетических порфиринов большое значение приобретает структурная модификация наиболее доступного из них — тетрафенилпорфирина (ТФП) [1]. Для направленного изменения физико-химических свойств ТФП, а также ковалентного связывания с различными органическими субстратами необходимы его функциональные производные. Наиболее труднодоступными являются монофункциональные производные ТФП, которые можно получать либо посредством смешаноальдегидного синтеза [2], либо прямой функционализацией [3]. Существенными недостатками первого пути являются низкий выход и необходимость длительного хроматографического выделения конечных продуктов. Так, 5-(4-цианофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин — ценное исходное соединение для получения производных ТФП с карбоксильной, аминотетильной и альдегидной функциональными группами, был синтезирован смешаноальдегидным методом — конденсацией пиррола со смесью бензальдегида и 4-цианобензальдегида в соотношении 4:3:1 с последующим хроматографическим выделением целевого продукта из смеси с ТФП и ди-, три- и тетрацианофенилпорфиринами [4].

Из литературы известно, что свободное основание ТФП нитруется в *пара*-положение одного из фенильных колец, давая с хорошим выходом 5-(4-нитрофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин, который без дополнительной очистки может быть восстановлен в соответствующий аминопорфирин (1) [5].

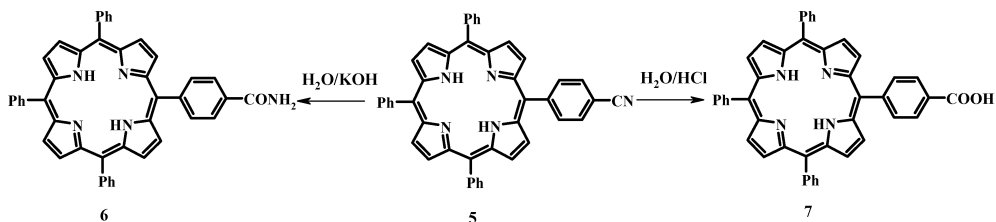
Ценность аминопорфиринов, как исходных соединений для получения галогенпроизводных порфиринов посредством реакции Зандмейера через соответствующие диазониевые соли была подробно рассмотрена ивановскими химиками. Однако цианопорфирины этим способом получены не были [6].

Целью нашей работы было получение 5-(4-цианофенил)-10,15,20-трифенилпорфина (2) из доступного аминпорфирина (1). Диазониевая соль, полученная из аминпорфирина (1) по методике [7], взаимодействовала с цианокупратом натрия давая лишь 5 % цианопорфина (2), причем из реакционной смеси было также выделено около 50 % ТФП.



Все попытки улучшить выход цианопорфина (2) подбором условий проведения этой реакции не увенчались успехом. Вместе с тем мы обнаружили, что обработка диазониевой соли аминпорфирина (1) иодистоводородной кислотой в смеси ТГФ-вода приводила к моно-иодфенилпорфиру (3) с выходом 85,7 %. При нагревании последнего с  $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$  в диметилформамиде образовывался цианопорфин (2), однако, с выходом около 30 %. Замена иода на цианогруппу значительно легче, чем в свободном основании (3) проходила при использовании цинкового комплекса моно-иодпорфирина (4). Образующийся цинковый комплекс моно-цианофенилпорфирина (5) легко деметаллировался до свободного основания (2) кратковременной обработкой его раствора в хлороформе разбавленной соляной кислотой. Ввиду значительного различия в полярности между ТФП и цианопорфирином (2) его хроматографическую очистку удобно проводить только на последней стадии, что повышает общий выход (2) в расчете на аминпорфирин (1) до 68,3%.

При омылении моно-цианопорфирина (5) в пиридине в присутствии КОН основным продуктом был амид порфиринкарбоновой кислоты (6). Нами было установлено, что для получения моно-карбоксипорфина (7) больше подходит кислотный гидролиз моно-цианопорфирина (5).



Таким образом, в результате проведенного исследования нами был разработан удобный и относительно простой способ получения моно-цианофенилпорфирина (2). Кислотный гидролиз последнего приводил к монокарбоксихлорофину (7) — важному исходному соединению для получения порфиринов, ковалентно связанных с различными субстратами.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР измеряли на спектрометре DPX-300 фирмы «Brucker» с рабочей частотой 300,13 МГц, внутренний стандарт — ТМС, растворитель  $CDCl_3$ . Масс-спектры ФАВ записаны на приборе VC 7070 EQ. Десорбция ионов осуществлялась пучком атомов ксенона с энергией 8 kV из матрицы, которая является раствором исследуемого соединения в 3-нитробензиловом спирте. Точные массы молекулярных ионов определялись при разрешающей способности масс-спектрометра 10000. Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Specord M-40 в  $CHCl_3$  (с  $10^{-5}$  моль/л). ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100. ТФП (1) получали, как описано в работе [8].

**5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (1).** К раствору 2,00 г ( $3,26 \cdot 10^{-3}$  моль) тетрафенилпорфирина в 300 мл абсолютного хлороформа при постоянном перемешивании в атмосфере азота при температуре 0—5 °С в течение 2 ч прикапывали 3,40 г ( $54,0 \cdot 10^{-3}$  моль) азотной кислоты ( $\rho=1,54$  г/мл). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ. После полного расходования исходного ТФП реакционную смесь промывали водой (5x300 мл), нейтрализовали сухим карбонатом натрия, сушили сульфатом магния и растворитель упаривали досуха. Остаток суспендировали в смеси 80 мл концентрированной соляной кислоты и 40 мл воды под азотом, добавляли 4,00 г ( $1,77 \cdot 10^{-2}$  моль) дигидрата двуххлористого олова и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали, выпавший порфирин отфильтровывали, промывали смесью вода-концентрированная HCl, 1:1. Осадок суспендировали в 100 мл 5 % водного раствора ацетата натрия, нагревали до кипения, кипятили 15 мин, фильтровали, промывали водой, сушили, экстрагировали 200 мл кипящего хлороформа, отфильтровывали, упаривали досуха, растворяли в 50 мл толуола и вносили в колонку с силикагелем (3,5x25 см), используя толуол в качестве элюента. Элюат, содержащий аминокорфирин (1) упаривали до минимального объ-

ема и кристаллизовали при добавлении гептана. Выход 1,2 г (58,5%).  $R_f$  0,24 (толуол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8,962 с (2H,  $\beta$ -пиррольн.); 8,842 с (6H,  $\beta$ -пиррольн.); 8,203 м (6H, *o*-фенил.); 7,983 д (2H, *o*-фенил.); 7,752 м (9H, *m,n*-фенил.); 7,075 д (2H, *m*-фенил.); 4,025 с (2H, NH<sub>2</sub>); -2,745 уш. с (2H, NH). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ): 646 (4,05), 589 (4,19), 551 (4,30), 514 (4,43), 418 (5,49). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+1) 630,770.

**5-(4-иодфенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (3).** К раствору 0,100 г ( $1,59 \cdot 10^{-4}$  моль) аминокпорфирина (1) в 10 мл ТГФ при постоянном перемешивании и температуре 0—3 °С последовательно добавляли раствор 0,110 г ( $1,29 \cdot 10^{-3}$  моль) нитрита натрия в 1 мл воды и раствор 0,17 мл ( $3,05 \cdot 10^{-3}$  моль) концентрированной серной кислоты в 1 мл H<sub>2</sub>O. Смесь выдерживали 3 ч при 0 °С, затем добавляли 0,385 г ( $6,4 \cdot 10^{-3}$  моль) мочевины и спустя 5 мин — 1 мл ( $7,60 \cdot 10^{-3}$  моль) 57% иодистоводородной кислоты. Реакционную смесь выдерживали на холоду еще 10 ч, нейтрализовали 10% раствором аммиака и добавляли 10 мл 5% раствора тиосульфата натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, растворяли в 5 мл бензола, добавляли 10 мл CCl<sub>4</sub> и вносили в колонку с силикагелем (35 x 1 см). Элюировали смесью бензол-CCl<sub>4</sub>, 1:2. Первым из колонки выходил ТФП. Вторым вымывали иодпорфирин (3), растворитель отгоняли досуха на водяной бане, а остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:7. Выход порфирина (3) 0,100 г (85,0%).  $R_f$  0,54 (бензол-гексан, 1:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8,986 с (2H,  $\beta$ -пиррольн.); 8,865 с (6H,  $\beta$ -пиррольн.); 8,228 м (6H, *o*-фенил.); 8,007 д (2H, *o*-фенил.); 7,774 м (9H, *m,n*-фенил.); 7,102 д (2H, *m*-фенил.); -2,721 уш. с (2H, NH). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ): 646 (3,90), 590 (3,93), 550 (3,98), 515 (4,35), 417 (5,44). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+1) 741,650.

**4-(10,15,20-Трифенилпорфирин-5-ил)-бензонитрил (2).** К раствору 0,120 г ( $1,62 \cdot 10^{-4}$  моль) 5-(4-иодфенил)-10,15,20-трифенилпорфирина (3) в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляли 0,035 г ( $1,91 \cdot 10^{-4}$  моль) безводного ацетата цинка, смесь кипятили 3 мин, затем добавляли 0,085 г ( $4,75 \cdot 10^{-4}$  моль) цианида меди и кипятили 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. По окончанию реакции реакцию массу выливали в 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, растворяли в 30 мл хлороформа, встряхивали в течение 2 мин с 15 мл 10% соляной кислоты, затем промывали дистиллированной водой (3 x 50 мл). Хлороформный слой отделяли и упаривали досуха. Остаток растворяли в минимальном количестве толуола и вносили в колонку с силикагелем (15 x 2 см). Элюент — толуол. Основную порфириновую зону собирали, растворитель упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформ-метанол, 1:5. Выход: 0,083 г (80,0%).  $R_f$  0,56 (толуол). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8,553—8,821 м (8H,  $\beta$ -пиррольн.), 7,924—8,425 м (10H, *o*-, *m*-фенил), 7,674—7,917 м (9H, *m*, *n*-фенил.); -2,701 уш. с (2H, NH). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ): 646 (3,96), 590 (4,01), 550 (4,12), 515 (4,41), 419 (5,76). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+1) 640,770.

**4-(10,15,20-Трифенилпорфирин-5-ил)-бензамид (6).** Смесь 0,230 г ( $3,60 \cdot 10^{-4}$  моль) цианопорфирина (2), 35 мл пиридина и 0,470 г ( $7,20 \cdot 10^{-3}$  моль) 85% КОН кипятили с обратным холодильником 9 ч. Затем пиридин отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 80 мл 5% раствора уксусной кислоты и кипятили с обратным холодильником. Осадок отфильтровывали, сушили, растворяли в хлороформе, пропускали через слой окиси алюминия (3 см), упаривали до минимального объема и вносили в колонку с силикагелем (2 x 25 см). Элюент хлороформ-пропан-2-ол, 50:1. Первым из колонки вымывали амид (6), растворитель упаривали до минимума и добавляли пятикратное количество 80% водного метанола. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали 80% этанолом, сушили. Выход 0,194 г (82,0%) амида (6).  $R_f$  0,33 (хлороформ-ацетон, 7:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 8,594—8,817 м (8H,  $\beta$ -пиррольн.), 8,126 уш. с (2H, CONH<sub>2</sub>), 7,943—8,395 м (10H, *o*-, *m*-фенил), 7,693—7,835 м (9H, *m*, *p*-фенил.); -2,697 уш. с (2H, NH). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ): 645 (3,93), 588 (3,96), 550 (4,10), 514 (4,42), 417 (5,57). Масс-спектр,  $m/z$ : (M+1) 658,780.

Затем колонку вымывали смесью хлороформ-пропан-2-ол, 20:1. Кислоту (8) собирали, растворитель упаривали. Остаток кристаллизовали из бензола. Выход кислоты (7) 0,017 г (7%).

**4-(10,15,20-Трифенилпорфирин-5-ил)-бензойная кислота (7).** Смесь 0,520 г ( $8,14 \cdot 10^{-4}$  моль) цианопорфирина (2), 50 мл диоксана, 20 мл концентрированной соляной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, добавляли 20 мл воды, смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и суспендировали в 60 мл 5% водного раствора ацетата натрия и 20 мл этанола. снова кипятили 1 ч, отфильтровывали, промывали водой, затем 80% этанолом и сушили на воздухе. Выход кислоты (7) 0,507 г (94%).  $R_f$  0,17 (хлороформ-ацетон, 7:1). ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.): 12,441 уш. с (1H, COOH), 8,651 д, 8,813 с, 8,874 д (8H,  $\beta$ -пиррольн.), 8,280 м, 8,123 м (10H, *o*-, *m*-фенил), 7,854 м (9H, *m*, *p*-фенил.); -2,672 уш. с (2H, NH). Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$  (lg  $\epsilon$ ): 645 (3,91), 591 (3,96), 550 (4,09), 514 (4,37), 420 (5,59), Масс-спектр,  $m/z$ : (M+1) 659,770.

## Литература

1. Lindsey J. S. Synthesis of meso-substituted porphyrins // in: The Porphyrin Handbook / ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. — 1999. — Vol. 1. — P. 45—118.
2. Little R., Anton J., Loach P., Ibers J. The synthesis of some substituted tetraphenylporphyrins // J. Heterocyclic. Chem. — 1975. — Vol. 12, № 2. — P. 343—349.
3. Jaquinod L. Functionalization of 5,10,15,20-tetra-substituted Porphyrins // in: The Porphyrin Handbook / ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. — 1999. — Vol. 1. — P. 201—238.
4. Ишков Ю. В., Жилина З. И. Порфирины и их производные. XII. Синтез изомерных формилфенилпорфиринов // Журнал органической химии. — 1990. — Т. 26, № 6. — С. 1339—1344.
5. Kruper W. J., Jr, Chamberlin T. A., Kochanny M. Regiospecific aryl nitration of meso-

- substituted tetraarylporphyrins: a simple route to bifunctional porphyrins // *J. Org. Chem.* — 1989. — V. 54, № 11. — P. 2753—2756.
6. Сырбу С. А., Семейкин А. С., Березин Б. Д. Синтез тетрафенілпорфіринов с активными группами в фенильных кольцах. 6. Применение реакции диазотирования для синтеза монозамещенных тетрафенілпорфіринов // *Химия гетероцикл. соединений.* — 1990. — № 11. — С. 1507—1509.
  7. Hombrecher H. K., Gherdan V. M., Ohm S., Cavaleiro J. A. S., Neves M.G.P.M.S., Condesso M. F. Synthesis and electrochemical investigation of  $\beta$ -alkyloxy substituted meso-tetraphenylporphyrins // *Tetrahedron.* — 1993. — V. 49, № 38. — P. 8569—8578.
  8. Adler A. D., Longo F. R., Finarelli J. D., Goldmacher J., Assour J., Korsakoff L. A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphin // *J. Org. Chem.* — 1967. — V. 32, № 2. — P. 476.

**Т. В. Павловська, Ю. В. Ішков, С. В. Водзінський, О. В. Мазепа**

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,  
Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів  
(ПНДЛ-5)

ул. Дворянская, 2, Одеса, 65082, Україна

e-mail: jvi@eurocom.od.ua

#### **НОВИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ**

#### **5-(4-ЦІАНОФЕНІЛ)-10,15,20-ТРИФЕНІЛПОРФІРИНА**

Взаємодія діазонієвої солі 5-(4-амінофеніл)-10,15,20-трифенілпорфірина з йодистоводневою кислотою призводила до 5-(4-йодфеніл)-10,15,20-трифенілпорфірина. Заміну йоду на ціаногрупу здійснювали обробкою цинкового комплексу останнього ціанідом міді (I) у диметилформаміді.

**Ключові слова:** амінофенілпорфірин, діазотування, йодфенілпорфірин, ціанофенілпорфірин.

**T. V. Pavlovskaya, Yu. V. Ishkov, S. V. Vodzinskii, A. V. Mazepa**

I. I. Mechnikov Odessa National University,  
Research Laboratory for Drug Design (PNIL-5)

Ukraine, 65082, Odessa, Dvorjanskaja St., 2

e-mail: jvi@eurocom.od.ua

#### **A NEW WAY TO**

#### **5-(4-CYANOPHENYL)-10,15,20-TRIPHENYLPORPHYRIN**

The interaction of diazonium salt of easily accessible 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin with hydroiodic acid leads to corresponding 5-(4-iodophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin. Substitute of iodine by cyano group was carried out by treatment of Zn complex of mono-iodophenylporphyrin by copper (I) cyanide in DMF.

**Key words:** aminophenylporphyrin, diazotization, iodophenylporphyrin, cyanophenylporphyrin.